EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES CHOLESTERINSTOFFWECHSELS MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SCHWANGERSCHAFT.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG
DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT
ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

KARL HAVERS
AUS AACHEN.

LEIPZIG.
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1914.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545323_0060

EXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ÜBER PHYSIOLOGIE UND PATHOLOGIE DES CHOLESTERINSTOFFWECHSELS MIT BESONDERER BERÜCKSICHTIGUNG DER SCHWANGERSCHAFT.

INAUGURAL-DISSERTATION

ZUR ERLANGUNG
DER MEDIZINISCHEN DOKTORWÜRDE

VORGELEGT DER
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER ALBERT-LUDWIGS-UNIVERSITÄT
ZU FREIBURG IM BREISGAU

VON

KARL HAVERS
AUS AACHEN.

LEIPZIG.
VERLAG VON F. C. W. VOGEL.
1914.

Referent: Herr Prof. Dr. de la Camp.
Dekan: Geh. Hofrat Prof. Dr. Aschoff.

In letzter Zeit richtet die medizinische Forschung ihr Augenmerk dem Cholesterinstoffwechsel in erheblicherem Maße zu. Es wurde Cholesterin in den verschiedenen Gewebsflüssigkeiten und Organen gefunden. Sein Gehalt wurde im Blute, in der Galle und in den Organen unter physiologischen und pathologischen Verhältnissen bestimmt. Doch konnte die Cholesterinfrage erst dann geklärt werden, als man gelernt hatte, das freie und das in Esterform gebundene Cholesterin des Organismus getrennt zu bestimmen. Vorerst mußten Methoden gefunden sein, die eine derartige getrennte Bestimmung dieser Substanz gestatteten, erst dann konnte der dichte Schleier, der noch über der ganzen Frage des Cholesterinstoffwechsels lag, wenigstens etwas gelüftet werden.

Cholesterin weisen nicht nur die Gallensteine auf. Nach Defaye findet es sich in allen Zellen und Flüssigkeiten des Organismus. Hoppe-Seyler entdeckte wohl als erster das meist freie Cholesterin in den menschlichen Erythrocyten. Beumer, Bürger und Kanders bestimmten das ebenfalls zumeist freie Cholesterin der roten Blutkörperchen bei verschiedenen Tieren.

Orgler und Kaiserling fanden morphologisch Cholesterinverbindungen in verschiedenen Organen des menschlichen Organismus, so besonders in der Rindenschicht der Nebenniere, im Thymus und im Ovarium. Karwicka stellte das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoide noch im Hoden, in der Hypophyse, der Schilddrüse und den Epithelkörperchen fest. Fraenkel, Kirschbaum und Linnert bestimmten den Cholesteringehalt der einzelnen Gehirnbestandteile.

Entgegen Flint, der im Cholesterin ein Abbauprodukt aus Nerven und Gehirn sah, trafen Grigaut und Guy Laroche im venösen

Blute nicht mehr Cholesterin an als im arteriellen. Die experimentellen pathologisch-anatomischen Untersuchungen von Landau und Hueck über Veränderungen im Lipoidgehalt der Nebennierenrinde ergaben, daß ein weitgehender Parallelismus zwischen Cholesteringehalt des Blutes und Lipoidgehalt der Nebennierenrinde existiert. Nach Grigaut findet sich das Cholesterin auch im Urin und in den Fäces, und ist hier der Cholesteringehalt direkt abhängig von der Nahrung.

Durch Untersuchungen von Chauffard und seiner Schule steht jetzt fest, daß das Cholesterin dauernd im Blute kreist, in dem sein Gehalt durch physiologische und pathologische Prozesse großen Schwankungen unterworfen ist und vor allem auch von der Nahrung beeinflußt wird. Aus den Untersuchungen von Dezani geht die Unfähigkeit des tierischen Organismus, das Cholesterin synthetisch darzustellen, klar hervor.

Der Organismus scheidet das Cholesterin durch verschiedene Organe aus. Es findet sich Cholesterin in den Fäces, im Urin, im Speichel, in der Milch, das meiste aber in der Galle. Zu der Frage, ob der Cholesteringehalt der Galle durch die Nahrung beeinflußbar sei, nahm bereits Naunyn Stellung. Naunyn kam auf Grund der Untersuchungen von Thomas, Kausch und Jankau an Tieren mit Gallenblasenfisteln zu dem Schluß, daß weder durch die Nahrung noch durch direkte Cholesterineinführung in den Organismus die Cholesterinausscheidung in der Galle quantitativ verändert werde.

Daß die Nahrung aber tatsächlich einen Einfluß auf den Cholesteringehalt der Galle hat, wurde später durch die Versuche von Goodman an Hunden mit permanenten Gallenblasenfisteln dargelegt. Bei Eiweißdiät stieg die Cholesterinausscheidung durch die Galle in der Tagesmenge an, zumal, wenn Goodman rote Blutkörperchen verfütterte. Auch fand Goodman schon, daß die Cholesterinmenge in der Galle gar nicht von der Quantität der Galle abhängt.

Kusumoto applizierte Hunden Gifte, die zu einem starken Zerfall von Erythrocyten führen, und der Cholesteringehalt der Galle war daraufhin vermehrt. Bacmeister bot sich die günstige Gelegenheit, die Cholesterinausscheidung in menschlichen Gallen am Lebenden zu untersuchen. Auch hier zeigte sich, was schon Goodman beobachten konnte, daß der Cholesteringehalt der Galle nicht abhängig ist von deren Menge. Dann ergab sich ebenso, entsprechend den Versuchen von Goodman am Hund, eine vermehrte Cholesterinausscheidung in der Galle bei verstärkter Eiweißaufnahme und eine verminderte bei Kohlehydratkost. Diese Abhängigkeit der Gallencholesterinmenge von der Nahrung zeigt, daß tatsächlich das Cholesterin ein allgemeines Stoffwechselprodukt ist, das durch die Leberzelle ausgeschieden wird.

Fraser, Gardner, Grigaut, L'Huillier, Bacmeister und Henes zeigten, daß durch Nahrungscholesterin das freie und auch das in Esterform gebundene Cholesterin im Blute ansteigt. Beim Kaninchen konnte dann in der Folge Pribram feststellen, daß Cholesterinfütterung eine Hypercholesterinämie und zugleich eine Verminderung des Cholesteringehaltes in der Leber bewirkte.

Weitere Fütterungsversuche an Tieren machten Lemoine und Gérard. Durch cholesterinarme Diät erzeugten diese Forscher eine

Hypocholesterinämie. Die Cholesterinwerte schwankten von 0,48 bis 0,94 ‰. Durch Fütterung von Eiern und Milch erreichten sie dagegen eine Cholesterinvermehrung im Blute mit 1,14—1,43 ‰ Cholesterin. Hueck verfütterte bei Tieren direkt Cholesterin und erzielte so eine starke Anreicherung der Nebennierenrinde mit doppelbrechenden Substanzen. Steinbiß rief durch Fütterung von Thymus, Nebenniere, Leber und Muskelsubstanz in Pulverform beim Kaninchen eine Atherosklerose hervor, die durch vegetabilische Kost etwas hintangehalten wurde. Durch direkte Cholesterinfütterung bei Kaninchen erreichten Anitschkow und Chalatow außer einer Hypercholesterinämie und vermehrten Cholesterinausscheidung durch die Galle eine ziemliche Cholesterininfiltration in Aortenwand, Leber, Nebennierenrinde, Milz und Knochenmark. Eine regelrechte Cholesterinsteatose erwirkte Anitschkow durch Verabreichen von Hühnereigelb, Gehirnsubstanz und Cholesterin beim Kaninchen. Die Cholesterinverfettung zeigte sich in der Leber, den Gefäßwänden, den hämatopoetischen Organen, den Mesenterialdrüsen, der Milz und im Rückenmark.

Zu recht auffallenden Resultaten kamen Weltmann und Biach auf Grund von vergleichenden Untersuchungen an Herbivoren und Carnivoren. Durch Fettfütterung erzielten sie bei Herbivoren eine permanente Hypercholesterinämie mit Ablagerung von Cholesterin in der Leber, der Aorta, der Nebennierenrinde und den Ovarien. In der Galle aber zeigte sich keine vermehrte Cholesterinausscheidung. Weltmann und Biach zogen daraus den Schluß, daß bei Herbivoren eine physiologische Dichtung der Leber bezüglich der Cholesterinausscheidung vorliege. Die gleichen Versuche ergaben bei Carnivoren nur eine transitorische Hypercholesterinämie mit vermehrtem Cholesteringehalt in der Galle und ohne jede Schädigung der Leber.

Der endogene Cholesterinstoffwechsel erleidet noch bei verschiedenen pathologischen Zuständen eine wesentliche Änderung. Chauffard, Guy Laroche und Grigaut fanden bei Ikterus, Atherosklerose und chronischen Nierenerkrankungen eine Hypercholesterinämie. Diese tritt nach Defaye außerdem noch ein bei Cholelithiasis, Typhus, chronischen Herzerkrankungen, Xanthom, Diabetes melitus und Lungentuberkulose, bei der sich im Urin zehnmal mehr Cholesterin findet als im Harn Gesunder. Nach Pribram hat Urämie und langdauernde Agonie eine Einschwemmungscholesterinämie aus geschädigten Körpergewebszellen zur Folge, während beim Ikterus eine Retentionscholesterinämie vorliegt. Klinkert traf eine Cholesterinvermehrung im Blute an bei chronischen Nierenerkrankungen, Eklampsie, Diabetes und Ikterus. Apert, Péchery und Rouillard fanden 3,15—4,65—5,50 ‰ Cholesterin im Blute bei Xanthom. Auch Pribram sah eine Cholesterinanreicherung des Blutes bei chronischen Nierenentzündungen. Widal, Weill und Laudat konstatierten beim Ikterus zahlreiches freies Cholesterin im Blute, aber keine Hyperlipämie. Neben einer Cholesterinanreicherung im Blute bei Eklampsie erhielten Beumer und Bürger die höchsten Werte an Cholesterin im Serum bei Cholämie und diabetischer Lipämie. Bacmeister und Henes trafen einen erhöhten Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei Diabetes, Adipositas, chronischen Nierenleiden

und frischer Atherosklerose an. Nach Weltmann zeigen Atherosklerose, chronische Nierenentzündungen, nichtulcerierende Neoplasmen, Xanthome, Lebererkrankungen, katarrhalischer Ikterus, diabetische Acidose, Tabes dorsalis, Neuroretinitis und traumatische Neurose eine Hypercholesterinämie. Auch Hillger fand bei nichtulcerierenden, noch operablen Carcinomen den Cholesteringehalt des Blutes vermehrt. Klinkert betonte das Einhergehen von diabetischer Acidose mit Cholesterinanreicherung im Blute. Die von Klinkert untersuchten Xanthome enthielten viele Cholesterinester. Der zwischen 1,10 und 1,82 $^0/_{00}$ schwankende Cholesteringehalt des gesunden Blutserums wird nach Henes erheblich überschritten infolge von chronischer Nierenentzündung, frischer Atherosklerose und Diabetes. Grigaut berechnet die Hypercholesterinämie bei chronischen Nierenleiden und Lebererkrankungen bis zu 15,0 $^0/_{00}$ Cholesterin; bei Gallenstauung ist die Cholesterinanreicherung des Blutes durch Retention bedingt, nicht etwa endogenetisch. Nach Secchi ist die Hypercholesterinämie während des Ikterus keine Folge der Cholämie.

Finden wir bei jenen Erkrankungen den Cholesteringehalt im Blute vermehrt, so sehen wir bei anderen pathologischen Zuständen eine Verarmung des Blutes an Cholesterin. Chronischer Alkoholismus, Tabes dorsalis, Lues lassen nach Pribram das Erythrocytencholesterin teilweise verschwinden. Beumer und Bürger bemerkten ein Heruntergehen des Blutcholesterins durch perniziöse Anämie, schwere Chlorose, Carcinose und Pankreasatrophie, Bacmeister und Henes ein gleiches durch Alter, Abzehrung und schlechten Allgemeinzustand. Die Infektionskrankheiten, Scharlach, Pneumonie, Erysipel, Sepsis, akuter Gelenkrheumatismus, Pleuritis, gehen während des Fiebers mit einer Hypocholesterinämie einher, die mit der Höhe und Dauer des Fiebers Hand in Hand geht, wie aus den Untersuchungen von Troisier, Grigaut, Klinkert, Bacmeister, Henes, Weltmann und Secchi zu ersehen ist. Klinkert, Weltmann und Henes trafen das gleiche Verhalten des Blutserums beim tuberkulösen Fieber. Ist jedoch bei den Infektionskrankheiten das Fieber überwunden, so folgt der Verminderung des Blutes an Cholesterin zur Zeit des Fieberabfalles eine ausgesprochene Hypercholesterinämie, wie dies Troisier, Grigaut und Henes nachweisen konnten. Nach Chauffard, Grigaut, Bacmeister, Henes und Secchi nimmt der Typhus unter den Infektionskrankheiten insofern eine Sonderstellung ein, daß bei ihm der anfänglichen Cholesterinverarmung im Blute bald eine sekundäre Hypercholesterinämie folgt. Weltmann entdeckte noch ein Herabsinken des Cholesterinspiegels im Serum bei ulcerierenden Neoplasmen.

Ganz übereinstimmend mit der Cholesterinarmut des Blutes ergaben die Untersuchungen von Wacker und Hueck eine Verminderung der Cholesterinester in der Nebennierenrinde bei langdauernden akuten septischen, pyämischen und infektiösen Prozessen, sowie bei der ulcerierenden Tuberkulose und dem ulcerierenden Carcinom. Andererseits fanden Landau, Wacker und Hueck, auch wieder analog dem Blutbefunde, bei Atherosklerose, chronischen Nierenentzündungen und Diabetes eine starke Vermehrung der Cholesterinester in der Nebennieren-

rinde. Chauffard, Guy Laroche und Grigaut bestimmten in der Nebenniere bei chronischen Nierenleiden das Cholesterin zu 59 bis 52 ‰, bei Tuberkulose zu 2—31 ‰, bei akuten Infektionskrankheiten zu ca. 9 ‰, bei Leukämie zu 6,5 ‰ und bei Lebercarcinom und Gallensteinbildung zu ca. 12 ‰. Eine Cholesterinarmut der Nebenniere konnte Grigaut bei Lungentuberkulose, Streptokokkensepsis, Meningitis, Tetanus, Typhus und Pneumonie feststellen. Interessant war die Entdeckung von Chauffard, daß die weißen Herde im Augenhintergrund bei Retinitis albuminurica aus Ablagerungen von Cholesterinestern bestehen; die gleichzeitig vorhandene Hypercholesterinämie wird nach Chauffard durch funktionelle Schutzhypertrophie der Nebenniere hervorgerufen. Im Blute fand Chauffard in diesen Fällen 3,0—8,0 ‰ Cholesterin. Auch Widal, Weill und Laudat bemerkten bei der chronischen Nierenentzündung eine starke Lipämie und Hypercholesterinämie. Das milchige Aussehen des Blutserums geht parallel mit der Albuminurie. Die Retinitis albuminurica ist eine Cholesterinesterablagerung in der Retina.

Wenn Troisier und Grigaut die Milz oder eine Niere exstierpierten, so trat keine Cholesterinsteigerung im Blute ein. Das gleiche war bei partieller Pankreasexstirpation der Fall. Dagegen war eine halbseitige Schilddrüsenentfernung oder eine einseitige Nebennierenexstirpation von einer Hypercholesterinämie gefolgt, die durch Überfunktion des stets hypertrophisch werdenden Restes bedingt wurde.

Aschoff und Kawamura fanden Cholesterinverbindungen in einer großen Reihe pathologisch veränderter Gewebe. Die Untersuchungen von Wacker ergaben, daß sich Cholesterinester im Depotfett des Menschen bei Carcinom, besonders im Mesenterialfett, ferner im Fett bei Tuberkulose, Diabetes und chronischer Sepsis vorfinden. Nach Grigaut trifft man Cholesterinester weiter noch in der Ödemflüssigkeit, in der Hydrocele, bei Pleuritis, Ascites, Synovitis, mithin in Exsudaten und Transsudaten.

Mauriac studierte den Einfluß der Blutentziehung auf den Cholesteringehalt des Blutes beim Kaninchen näher und kam dabei zu folgendem Resultat: Eine größere Blutentnahme hatte zunächst beim Tiere eine Anreicherung von Cholesterin im Blut zur Folge, die aber dann plötzlich bei weiterer Blutentziehung ein starkes Herabsinken des Cholerinspiegels im Blute nach sich zog. Wurde jetzt die Untersuchung unterbrochen, so machte sich wieder eine stürmisch einsetzende intensive Hypercholesterinämie bemerkbar.

Der Umstand, daß sich das Cholesterin im Blute während des Fiebers bei akuten infektiösen Zuständen vermindert, um sich bei der Krise und in der Rekonvalescenz wieder zu erhöhen, legte den Gedanken nahe, daß das Cholesterin im Blute als auch sonst im Organismus eine große antitoxische Rolle bei toxisch-infektiösen Prozessen und bei der Entgiftung von toxischen Stoffwechselprodukten spiele. In diesem Sinne haben sich Chauffard, Guy Laroche, Grigaut, Rouzand, Cabanis, Wacker, Troisier und Pribram ausgesprochen. Hueck sieht im Cholesterin ein Schutzmittel gegen Toxine und meint, die Nebennierenrinde wirke sicher entgiftend, wofür ja auch die dortige Ge-

fäßanordnung spricht. Nach Chauffard, Guy Laroche und Grigaut ist das Cholesterin nicht nur zur Entgiftung des Organismus da, auch zum richtigen Ablauf der Lebensprozesse. Eine Hypertrophie der äußeren Rindenschicht der Nebenniere finde sich ja auch in den ersten Lebensjahren zur Entgiftung und zur speziellen Einwirkung auf die nervösen Zentren durch Cholesterin. Grigaut berichtete über einen Fall von Endocarditis septica mit intensivem Herabsinken des Cholesteringehaltes im Blute, der immer weniger wurde. Die sekundäre Hypercholesterinämie blieb aus, und es erfolgte der Exitus letalis. Nach Pribram bildet vielleicht das Ansteigen des Cholesterins im Blute die Ursache der Polycythaemia rubra, da das Cholesterin die Erythrocyten gegen Toxine vor dem Zerstören schützt.

Wie der Chosteringehalt des Blutes, so ist nach Bacmeister auch der in der Galle abhängig von exogenen und endogenen Faktoren. Das Gallencholesterin ist ebenfalls ein Produkt des allgemeinen Stoffwechsels. Es ist vermehrt bei chronischen Nierenerkrankungen, bei Eklampsie, Ileus und Peritonitis, wie dies Peirce zeigen konnte. Bacmeister fand eine stärkere Cholesterinausscheidung durch die Galle beim Diabetes und Lilienthal bei der Adipositas, Roehmann und Kusumoto bei Zerfall von Erythrocyten infolge von Blutgiften, wobei auch die Fäces einen erhöhten Gehalt an Cholesterin zeigten. Heruntergehen des Gallencholesterins bemerkte Peirce bei akuten Infektionskrankheiten, mit Ausnahme des Typhus, der eine Übersättigung der Galle mit Cholesterin hervorruft. Endlich fanden noch Peirce und McNee an einigen Leichen eine Cholesterinanreicherung der Galle bei der Gravidität zugleich mit Hyperlipoidämie. McNee bestimmte den Cholesteringehalt während der Gravidität in der Galle zu 0,621 % gegen den sonstigen bei Nichtgraviden zu 0,15—0,16 %.

Ein Zustand echter Cholesterinsteastose entsteht nach Aschoff durch die Natur selbst während der Gravidität. Überall im Organismus der Graviden findet eine gesteigerte Bildung und Aufspeicherung der Cholesterinester statt infolge der Eibefruchtung. Der Cholesterinstoffwechsel ist erhöht. Im Blute und in der äußeren Rindenschicht der Nebenniere sind die Cholesterinester vermehrt.

Chauffard, Guy Laroche und Grigaut bestimmten in einigen Fällen den Cholesteringehalt des Blutserums während der Gravidität vom 1.—7. Monat. Sie fanden dabei folgende Werte:

1.—2.	Monat	2,50—2,70 g	Gesamtcholesterin.
2.—3.	„	2,10, 1,60, 1,70 g	„
3.—4.	„	1,20, 1,70, 2,20 g	„
4.—5.	„	1,90, 2,10, g	„
5.—7.	„	1,60, 2,0—3,0 g	„

Erst im 8. und 9. Monat ist die Hypercholesterinämie ein beinahe konstanter Befund, und der Gehalt an Gesamtcholesterin im Blutserum bewegt sich fast stets zwischen 2 und 3 g auf 1000 g Blut. Schon am 2.—3. Tage des Wochenbettes kehrt der Gehalt des Serums an Cholesterin wieder zur Norm zurück. Gleichzeitig mit der Hypercholesterinämie in der Gravidität geht vom 3. Monat an eine funktionelle Hypertrophie der äußeren Rindenschicht der Nebenniere einher,

die im 6. Monat bereits das Doppelte des Normalen beträgt. Die französische Schule spricht dem Cholesterin in der Gravidität eine antitoxische Wirkung zu.

Schlimpert und Huffmann erzielten in der Gravidität Cholesterinwerte im Blute von 0,15 %—0,25 und 0,30 %. Sie bestimmten das Gesamtcholesterin.

Wichtig in dieser Richtung sind auch die Untersuchungen von Herrmann und Neumann über den Lipoidgehalt des Blutes in der Gravidität. Herrmann und Neumann fanden im Blute von Graviden vom 3. Monate an eine Hypercholesterinämie, die mit der Gravidität stets an Quantität zunimmt. Das Blut ist mit Fett angereichert, das Serum milchig getrübt. Die Lipoidämie erreicht am Ende der Gravidität ihren Höhepunkt, schwindet aber bald wieder nach der Geburt. Am 1. und 2. Wochenbettstag ist der Lipoidreichtum des Blutes noch der gleiche wie vor der Geburt. Gegen Ende der ersten Wochenbettswoche findet jedoch eine rapide Abnahme des Cholesterins und der Lipoide überhaupt im Blute statt. Anfangs der zweiten Wochenbettswoche ist der Blutbefund wieder wie bei der nichtgraviden Frau. Dieses Heruntersinken der Lipoidämie im Wochenbett auf die Norm zeigt sich aber nur bei solchen Wöchnerinnen, die ihr Kind stillen; sonst bleibt die Hypercholesterinämie lange noch ziemlich konstant.

Dementsprechend konnten Herrmann und Neumann weiter feststellen an den gleichen Graviden, daß ein Teil der Lipoide aus dem Blute in die Milch während des Wochenbettes übergeht. Die größte Lipoidausscheidung in die Milch ereignet sich in der ersten Wochenbettswoche. Auch die Nieren scheiden etwas Lipoide aus.

Während so im Blute der Graviden eine Retention von Lipoiden statthat, werden diese im Wochenbett proportional mit dem „Einschießen der Milch“ durch die Brustdrüse zum Teil wieder ausgeschieden. Aber nur ein Teil der Lipoide, des Cholesterins, verläßt in der Milch und im Urin während des Wochenbettes den Organismus. Da sich das Blut selbst wieder auf seinen normalen Lipoidgehalt vor der Gravidität bald einstellt, so muß noch ein anderer Ausscheidungsmodus für Cholesterin während des Wochenbettes existieren. Herrmann und Neumann vermuteten ihn damals bereits in der Galle und fanden hierin eine Erklärung für das von Aschoff und Bacmeister angegebene so häufige Auftreten von Cholesterinsteinen in den Gallenwegen kurz nach der Gravidität. Diese noch bestehende Lücke in der Untersuchungsreihe sollen meine Versuche überbrücken, über die ich noch unten berichtigen werde.

Nicht lange nach den Untersuchungen von Herrmann und Neumann führte Roemer auf Grund von Experimenten die Hyperlipämie und Hypercholesterinämie in der Gravidität auf den Ausfall der Follikeltätigkeit der Ovarien zurück. Diese schreitet mit zunehmender Gravidität fort. Auch Klinkert fand, daß die Funktion der Ovarien während der Schwangerschaft gehemmt ist. Den normalen Cholesteringehalt des Blutes zu 1,8 %, nach Grigaut zu 1,40—1,90 %, fand Klinkert in der Gravidität zu 2,3—4,2 % erhöht. Auch Flandin bestätigte die Hypercholesterinämie während der Gravidität, und Grigaut

verlegt den endogenen Ursprung des Graviditätscholesterins vor allem in die Nebennierenrinde und in das Ovarium. Demgegenüber konnten jedoch Landau, Wacker und Hueck feststellen, daß das Cholesterin der Nebennierenrinde in der Gravidität eine starke Zunahme erfährt. Auch McNee wies eine Vermehrung des Cholesterins in der Nebennierenrinde bei der Gravidität nach.

Auf experimentellem Wege wollte ich auf Veranlassung von Herrn Privatdozenten Bacmeister in Erfahrung bringen, ob bei physiologischen und pathologischen Vorgängen die Vermehrungen des Cholesterins im Blute einhergehen mit einer vermehrten Ausscheidung in der Galle oder ob eine Retention im Körper nachzuweisen ist.

Die Experimente wurden an Hunden gemacht. Zunächst studierte ich den Einfluß der Nahrung auf die Cholesterinausscheidung durch die Galle. Zu diesem Zwecke wurde bei einer Hündin eine Gallenfistel angelegt, die mittels einer Kanüle durch die Bauchwand mit der Außenwelt in Verbindung trat. Die Kanüle war durch einen Gummischlauch mit einem ca. 60 ccm fassenden weiten Glasrohr verbunden, das zur Aufnahme der Galle diente und unter dem Bauche des Tieres befestigt war, ohne diesem irgendwie lästig zu fallen. So erhielt ich die fließende Gallenblasengalle. Beim Anlegen dieser permanenten Gallenfistel wurde der Ductus choledochus offen gelassen, so daß noch etwas Galle in den Darm floß und die Fäces färbte. So wurden die normalen Verhältnisse nicht sonderlich gestört, und hatte ich die Möglichkeit, die Untersuchungen längere Zeit hindurch auszuführen. Täglich um die gleiche Zeit wurde die 24stündige Gallenmenge aus dem Glassammelrohr abgelassen und auf ihren Cholesteringehalt geprüft. Nach dem Ablassen der Galle wurde dem Tier, auch wieder um die gleiche Zeit, das stets gewogene Futter gereicht. Hierbei wurden das Fleisch und das Fett, wenn sie verabreicht wurden, immer noch gesondert festgelegt. Der Rest des Futters wurde 24 Stunden später wieder zurückgewogen und so aus der Differenz der beiden Gewichtszahlen das vom Tier aufgenommene Quantum bestimmt. Auch auf das von der Hündin täglich zu sich genommene Wasser wurde Wert gelegt. Bei der innerhalb 24 Stunden abgesonderten Galle wurde auf die Menge, Farbe und den Geruch geachtet. Ferner wurde die Galle täglich auf Erythrocyten, Leukocyten und Salzen chemisch und mikroskopisch untersucht. Bei einem Gehalt an Blutzellen oder Eiterkörperchen wurde sie als unbrauchbar betrachtet. Doch hat der Geruch der Galle mit ihrem Gehalt an Leukocyten gar nichts zu tun. Endlich wurde noch auf die Körpertemperatur des Tieres ein Augenmerk gerichtet.

An den ersten Tagen nach der Operation sonderte das Tier reichlich Galle ab, wohl als Reaktion auf den operativen Eingriff. Doch konnte ich diese Gallenmengen zu meinen Versuchen nicht gebrauchen, da sie noch etwas Blut enthielten, das noch eine Wirkung der Operation war. Dies verschwand aber bald in der Galle, und ich konnte an die Ausführung meiner Experimente herantreten.

Bei meinen Untersuchungen bediente ich mich zum Bestimmen des Cholesterins in der Galle der Methode von Windaus.

Die genau gemessene Galle wurde gleich, nachdem sie gewonnen war, auf dem Wasserbad getrocknet, fein gepulvert, nochmals getrocknet quantitativ in die Hülse eines Apparates von Soxhlet übergeführt und hier 3 Tage mit Äther extrahiert. Darauf wurde dieser eingedampft und der Rückstand in heißem Alkohol von 96 % gelöst und filtriert. Zum Filtrat wurde heiße Digitoninlösung etappenmäßig im Laufe von 24 Stunden so lange zugesetzt, bis kein weiterer Niederschlag von Digitonincholesterid mehr eintrat. Ich gebrauchte eine ca. 0,6—0,7 % Digitoninlösung. Diese hielt sich selbst Monate hindurch in der Kälte klar, ohne die geringste Trübung oder Auskristallisation von Digitonin in der alkoholischen Lösung zu zeigen. In der 1 % Digitoninlösung hatte sich dieser Übelstand öfters bemerkbar gemacht, so daß dann im alkoholischen Filtrat nicht nur das Digitonincholesterid als unlösliche chemische Verbindung ausfiel, sondern nachträglich in der Kälte auch Digitoninkristalle in Nadelform, wie auch das Digitonincholestorid, sich als unwillkommene Gäste dem gewollten Niederschlag beimischten und zu falschen Werten führten. Der Niederschlag von Digitonincholesterid wurde dann im Goochtiegel mit Alkohol von 96 % gewaschen, bei einer Temperatur zwischen 90 und 100° 24 Stunden getrocknet und gewogen, dann wieder 24 Stunden bei der gleichen Temperatur getrocknet und wieder gewogen. Diese bestimmte Menge von Digitonincholesterid wurde jetzt mit 0,25 multipliziert und so der Gehalt der betreffenden Gallenmenge an freiem Cholesterin gefunden. Die gefundenen Werte wurden auf die Gallenmenge bezogen, also der Prozentgehalt der Galle an Cholesterin berechnet.

Zur Bestimmung der Cholesterinester wurde das alkoholische Filtrat aus dem Goochtiegel mit destilliertem Wasser verdünnt, im Scheidetrichter dreimal mit Äther ausgeschüttelt und extrahiert. Dann wurde der Äther, der die Cholesterinester in Lösung hält, wieder verdampft, und der Trockenrückstand in heißem Alkohol von 96 % gelöst. Hierauf wurde der alkoholische Rückstand 1 Stunde lang auf dem Wasserbade erhitzt mit Natriumäthylat, das jeweils frisch aus 1 g metallischen Natrium und 25 ccm absolutem Alkohol bereitet wurde. Durch das Natriumäthylat vollzog sich die Verseifung der Cholesterinester zu freiem Cholesterin. Diese wurden in Alkohol von 96 % gelöst, wieder mit destilliertem Wasser verdünnt, im Scheidetrichter dreimal mit Äther ausgeschüttelt und extrahiert. Nachdem wiederum der Äther abgedampft war, nahm heißer Alkohol von 96 % den Rückstand in Lösung auf. Und wieder wurde zum alkoholischen Filtrat so lange heiße Digitoninlösung etappenmäßig innerhalb von 24 Stunden zugegeben, bis sich kein Niederschlag von Digitonincholesterid weiter mehr zeigte. Dieser neue Niederschlag von Digitonincholesterid wurde wiederum im Goochtiegel mit Alkohol von 96 % gewaschen, bei einer Temperatur zwischen 90 und 100° 24 Stunden getrocknet und gewogen, wieder 24 Stunden bei der gleichen Temperatur getrocknet und wieder gewogen. Die gefundene Menge Digitonincholesterid mit 0,25 multipliziert, ergab dann den Gehalt der Gallenmenge an Cholesterinestern.

Nun zu den Ergebnissen der Untersuchungen!

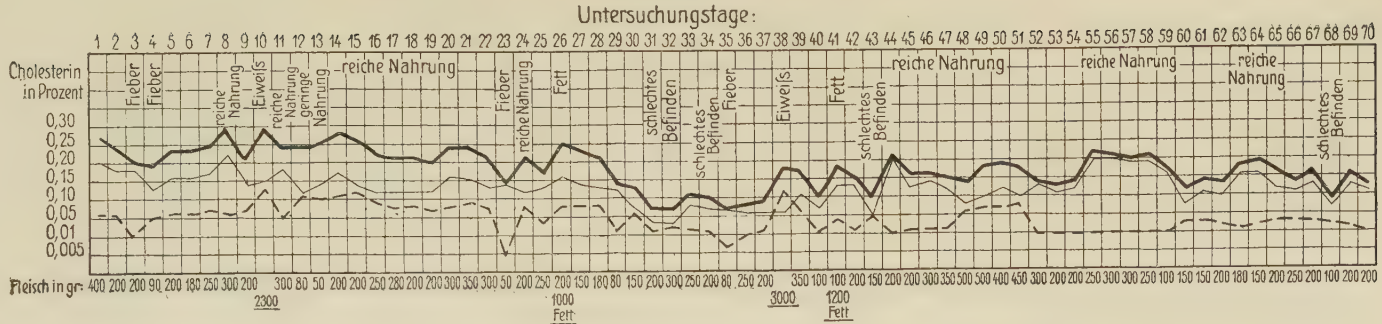
Wie bereits erwähnt, beobachtete ich erstlich den Einfluß der Nahrung auf den Cholesteringehalt der Galle. Zunächst stellte sich bei sämtlichen Versuchen die interessante Tatsache heraus, daß bei der Hündin abgesehen von zwei einzigen Ausnahmen, auf die später noch näher eingegangen werden soll, stets die Cholesterinester das freie beträchtlich überwogen.

Des weiteren zeigte sich bald, daß bei starker Nahrungszufuhr bei sonst gemischter Kost vor allem die Cholesterinester in der Galle vermehrt waren, während das freie Cholesterin gar nicht oder doch nur wenig erhöht wurde. Dabei enthielt die Nahrung an diesen Tagen quantitativ nicht mehr Fleisch oder Fett wie auch sonst. Wurde die reichliche Nahrungszufuhr länger unterhalten, so gingen die stärker ausgeschiedenen Cholesterinester wieder etwas zurück. Erst, wenn die Nahrungszufuhr eine sehr große wurde, fand sich auch das freie Cholesterin etwas vermehrt in der Galle. Stets jedoch wurden die Cholesterinester in stärkerer Quantität angetroffen als das freie Cholesterin, so lange gemischte Kost verabreicht wurde. Bei beschränkter Nahrungszufuhr verringerten sich analog die Cholesterinester der Galle, während das freie Cholesterin eher noch etwas anstieg als weniger wurde (Kurve I, III, IV).

Das Bild ändert sich total beim Verabreichen von reiner Eiweißdiät. Es findet sich dann beim Hunde eine Anreicherung der Galle an Cholesterin. Aber es tritt eine Verschiebung unter den beiden Komponenten des Gesamtcholesterins ein. Während bei der gemischten Kost stets die Ester das freie Cholesterin überwiegen, besteht bei Eiweißdiät der weitaus größte Teil des Gesamtcholesterins aus freiem Cholesterin, und die Ester vermindern sich ganz beträchtlich. Bei länger fortgesetzter Eiweißdiät, nähern sich auch hier allmählich die höheren Werte des freien Cholesterins den niedrigeren der Cholesterinester. Doch findet sich immer bei Eiweißdiät das freie Cholesterin in größerer Menge in der Galle als die Ester. Dieses Verschieben unter den beiden Cholesterinkomponenten zugunsten des freien und zuungunsten des gebundenen Cholesterins tritt auch sogar bei gemischter Kost auf, wenn nur das Eiweiß überwiegt (Kurve I, III).

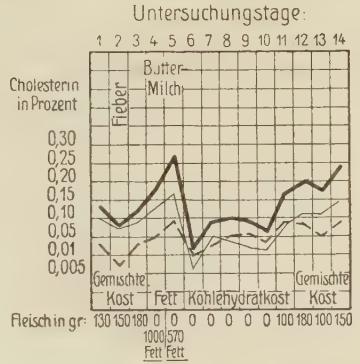
Besteht die Nahrung nur aus Butter und Milch, so wird die Galle beim Hunde ebenfalls mit Cholesterin angereichert. Doch sind jetzt die Ester und auch das freie Cholesterin erhöht. Beide Komponenten beteiligen sich an der Anreicherung der Galle mit

Kurve 1. (Fütterungskurve bei gemischter Kost.)



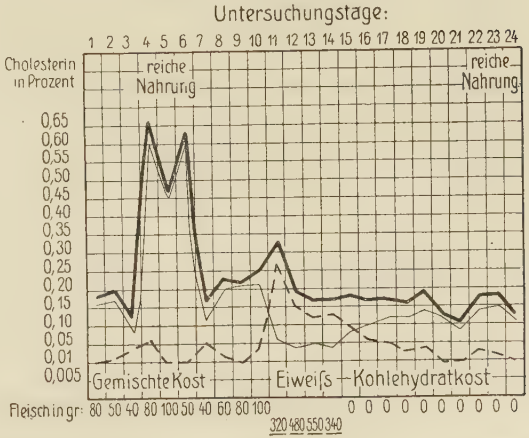
——— Gesamtcholesterin. ——— Cholesterinester. ------ Freies Cholesterin.

Kurve 2. (Fütterungskurve II.)



——— Gesamtcholesterin. ——— Cholesterinester.
------ Freies Cholesterin.

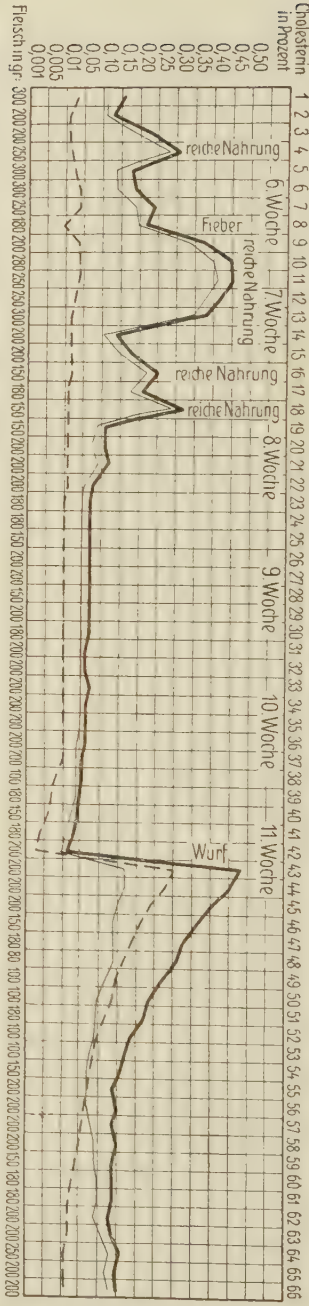
Kurve 3. (Fütterungskurve I.)



——— Gesamtcholesterin. ——— Cholesterinester. ------ Freies Cholesterin.

Cholesterin bei der Fettdiät. Leider kann man hierbei keine längere Beobachtung machen, um zu sehen, ob auch bei anhaltender Fettdiät bald wieder die stärker ausgeschiedenen Cholesterinester etwas zurückgehen wie bei der Eiweißkost und bei starker Nahrungsaufnahme sonst gemischter Kost. Dauerte das Verabreichen von Butter und Milch länger als zwei Tage, so bekam das Tier nämlich Erbrechen, Diarrhoe und Appetitmangel; es magerte ab und vertrug die Fettkost nicht gut, weshalb bald wieder andere Nahrung gegeben werden mußte (Kurve I, II).

Sind in der zugeführten Nahrung nur Kohlehydrate, so geht der Cholesteringehalt der Galle kaum merklich herunter, manchmal etwas mehr, manchmal weniger, bedeutend ist jedoch der Cholesterinabfall nicht, da die Hündin bei einseitiger Kohlehydratkost zumeist eine bedeutende Nahrungsmenge zu sich nimmt. Auch hier zeigte sich einmal eine Verschiebung der beiden Cholesterinkomponenten. Das freie Cholesterin war in der Galle in größerer Quantität vorhanden als die Ester, doch war der Unterschied noch bei weitem nicht so groß und augenfällig wie bei der Eiweißdiät. Mit-



Kurve 4. (Graviditätskurve bei gemischter Kost.)

—— Gesamtcholesterin. ——— Cholesterinester. ..... Freies Cholesterin.

unter näherten sich die beiden Komponenten ziemlich stark (Kurve II, III).

Bei diesen Versuchen mit gemischter Kost erhielt ich folgende Durchschnittswerte:

Futterzunahme g	Fleischzunahme g	Gallenmenge ccm	freies Cholesterin %	Cholesterinester %
2360	212	28	0,044	0,125
1775	155	41	0,033	0,097
2104	133	24	0,084	0,117
793	64	15,4	0,031	0,171
3000	223	20	0,031	0,136

Bei reichlicher Nahrungszufuhr gestalteten sich die Durchschnittswerte so:

Futterzunahme g	Fleischzunahme g	Gallenmenge ccm	freies Cholesterin %	Cholesterinester %
3605	274	26	0,056	0,153
797	77	12,7	0,031	0,564
1407	—	11,7	0,027	0,138
4725	228	20	0,035	0,463

Wurde die zugeführte Nahrung beschränkt, so erhielt ich im Durchschnitt:

Futterzunahme g	Fleischzunahme g	Gallenmenge ccm	freies Cholesterin %	Cholesterinester %
770	65	40	0,113	0,136

Bei reiner Eiweißdiät ergaben sich im Mittel die Werte:

Fleischzunahme g	Gallenmenge ccm	freies Cholesterin %	Cholesterinester %
423	15,3	0,170	0,051

Diese Verschiebung unter den beiden Cholesterinkomponenten war nicht so intensiv, wenn die sonst gemischte Kost stark mit Eiweiß durchsetzt war. Es fanden sich dann die Durchschnittswerte:

Futterzunahme g	Fleischzunahme g	Gallenmenge ccm	freies Cholesterin %	Cholesterinester %
4345	2650	41	0,128	0,112

Bei absoluter Fettdiät ermittelte ich im Durchschnitt:

Fett-zunahme	Gallen-menge	freies Cholesterin	Cholesterin-ester
g	ccm	%	%
785	35	0,073	0,156

Wurde jedoch nur der gemischten Nahrung ziemlich viel Fett beigegeben, so fielen die Werte im Mittel auch nicht viel anders aus:

Fett-zunahme	Fleisch-menge	Gallen-menge	freies Cholesterin	Cholesterin-ester
g	g	ccm	%	%
1810 (1100 Fett)	150	27,5	0,065	0,153

Reine Kohlehydratkost erbrachte die Mittelwerte:

Kohlehydrat-zunahme	Gallen-menge	freies Cholesterin	Cholesterin-ester
g	ccm	%	%
1580	36	0,043	0,033
1019	12	0,049	0,114

Diese Fütterungsversuche wurden an zwei Hündinnen angestellt. Das erste Tier, ein kleines, riß sich am 26. Untersuchungstage die Kanüle aus der Gallenblase heraus. Diese schrumpfte bald, und so wurde die Hündin für alle weiteren Untersuchungen untauglich. Es wurde daher an einer zweiten Hündin eine Gallenfistel in gleicher Weise angelegt. Da sich diese 7 Monate lang in bester Weise hielt, so konnten alle weiteren Versuche an diesem Tiere in aller Ruhe studiert werden. Jedoch war diese Hündin beträchtlich größer und kräftiger als jene, nahm auch täglich mehr Nahrung zu sich, woraus obige Differenzen in den Cholesterinwerten zu erklären sind.

Durch die Untersuchungen über den Einfluß der Nahrung auf die Cholesterinausscheidung in der Galle komme ich zu folgendem Ergebnis:

In der Hundegalle sind bei gewöhnlicher Kost stets die Cholesterinester in größerer Quantität vorhanden als das freie Cholesterin.

Bei starker Nahrungszufuhr wird die Galle vornehmlich mit Cholesterinestern angereichert. Jedoch gehen bald bei länger

dauernder Ernährung die Cholesterinester wieder etwas zurück. Erst bei überaus großer Nahrungszufuhr findet sich sowohl das gebundene als auch das freie Cholesterin vermehrt in der Galle.

Wird die Nahrungsaufnahme beschränkt, so verringern sich besonders die Cholesterinester in der Galle.

Reine Eiweißdiät ruft eine Verschiebung der beiden Komponenten des Gesamtgallencholesterins hervor. Die Galle wird mit freiem Cholesterin angereichert, während sich die Ester beträchtlich vermindern. Bei länger fortgesetzter Eiweißdiät nähern sich die höheren Werte des freien Cholesterins aber wieder den niedrigeren der Cholesterinester. Viel Eiweiß bei sonst gemischter Kost führt zur gleichen Verschiebung der beiden Cholesterinkomponenten in der Galle.

Fettdiät verursacht eine stärkere Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle. Sowohl das freie als das gebundene Cholesterin sind vermehrt. Auch hier überwiegen die Ester das freie Cholesterin, wie auch bei der gewöhnlichen Kost.

Kohlehydratkost hat keinen sonderlichen Einfluß auf die Cholesterinausscheidung durch die Galle, da bei dieser einseitigen Kost der Hund seinen Nahrungsbedarf durch größere Quantitäten zu decken sucht.

Da das Überwiegen der Cholesterinester über das freie Cholesterin in der Hundegalle unter gewöhnlichen Verhältnissen auffiel, wurde ein Kontrollversuch an Menschengalle gemacht, die ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Professors Aschoff verdankte. Der Versuch wurde auch hier nach der Methode von Windaus ausgeführt. Es ist bekannt, daß die Menschengalle weitmehr freies Cholesterin enthält als Ester. Diese Galle entstammte einer Leiche, bei der sich eine starke Allgemeinatherosklerose und eine atherosklerotische Schrumpfniere fand. Die nach der gleichen oben wiedergegebenen Methode bestimmten Werte waren:

Freies Cholesterin	Cholesterinester
0,596 %	0,025 %

Es ergab sich somit die Richtigkeit der Technik und das tatsächliche Vorherrschen der Cholesterinester in der Hundegalle.

Interessant war auch die zufällige Beobachtung, die ich bei meinen Versuchen machen konnte. Schon oben wurde erwähnt, daß auf die Körpertemperatur des Tieres ein besonderes Augenmerk gerichtet wurde. Da zeigte sich nun, daß beim Fieberzustand sich die Cholesterinausscheidung in der Galle beträchtlich verringerte

auf Kosten nur des freien Cholesterins. Dieses sank infolge des Fiebers ganz bedeutend ab, während die Cholesterinester auf ihrer alten Höhe verharrten. Die Werte des freien Cholesterins während des Fiebers fielen von 0,064 % auf 0,011 %

„ 0,076 „ „ 0,005 „
„ 0,024 „ „ 0,007 „
„ 0,049 „ „ 0,016 „
„ 0,032 „ „ 0,007 „ (Kurve I, II, IV).

Eine Cholesterinverarmung der Galle wurde außerdem dann noch bei heißer Witterung beobachtet, die auf das Allgemeinbefinden des Tieres ungünstig einwirkte. Die Hündin lag an solchen Tagen zusammengekauert in einer Ecke ihres Stalles und zeigte in keiner Weise das sonstige muntere Wesen. Trotzem war die Nahrungsaufnahme an diesen Tagen keine sonderlich verminderte. Diese verminderte Cholesterinausscheidung geschah hauptsächlich auf Kosten der Cholesterinester. Das freie Cholesterin verminderte sich nicht, ja verstärkte sich sogar einmal, ohne jedoch jemals die Quantität der Ester zu überschreiten. Die während dieser Indisponiertheit ausgeschiedenen Cholesterinester sanken von:

0,071 % auf 0,045 % und 0,042 %
0,087 „ „ 0,078 „
0,132 „ „ 0,055 „ (Kurve I).

Aus diesen zufällig gemachten Beobachtungen kann ich folgern: In pathologischen Fällen, besonders im Fieberzustande, verringert sich die Cholesterinausscheidung durch die Galle auf Kosten des freien Cholesterins. Dieses erfährt eine beträchtliche Abnahme.

Des weiteren beobachtete ich dann den Einfluß der Gravidität auf die Cholesterinausscheidung durch die Galle bei der Hündin. Das Tier, dessen Galle ich auf ihren Cholesteringehalt bereits durch 2 ½ Monate täglich untersucht hatte, wurde belegt und unter genauer Kontrolle der Kost wurde jetzt die Cholesterinuntersuchung der Galle während der Gravidität von mir fortgesetzt. Die Resultate gehen in klarster Weise aus der beiliegenden Kurve IV hervor.

Das Tier erhielt nur abgewogene Mengen von festen Speisen und Getränken. An Eiweiß wurde der Nahrung täglich ungefähr die gleiche Menge beigefügt, während das Fett ganz gestrichen wurde.

Die Gravidität dauerte 11 Wochen. Der Cholesterinspiegel hielt sich in normaler Höhe in der Galle und zeigte die physiologischen Schwankungen je nach Menge und Art der Nahrung.

Die größeren Schwankungen, die besonders zwischen dem 9. und 13. Tage zu sehen sind, sind durch besondere Fütterungsversuche zu erklären, auf die die Leber sofort wie in den vorhergehenden Monaten je nach der Cholesterineinfuhr gleichsinnig reagierte. Ein merklicher Unterschied in der Cholesterinausscheidung durch die Galle war erst von der 8. Woche an zu beobachten. Der Cholesteringehalt der Galle wurde auffallend niedriger. Die Ester als auch das freie Cholesterin wurden immer weniger durch die Galle ausgeschieden, je mehr sich die Gravidität ihrem Ende näherte. So sank der Gehalt an freiem Cholesterin von 0,049 % auf 0,003 % langsam aber stetig ab und ebenso der an Cholesterinestern von 0,413 % allmählich auf 0,016 %. Immer aber enthielt die Galle mehr Cholesterinester als freies Cholesterin.

Gegen Ende der 11. Woche geschah der Wurf zweier Jungen. Gleich am nächsten Tage nach dem Wurf fand eine ganz rapide Ansteigung der Cholesterinausscheidung in der Galle statt. Beide Komponenten des Cholesterins waren vermehrt. Doch überwog das freie Cholesterin um ein Bedeutendes an Quantität das gebundene. Während bei der Eiweißdiät eine regelrechte Verschiebung der beiden Cholesterinkomponenten eintrat zugunsten des freien Cholesterins und zu ungunsten der Ester, was vielleicht darauf zurückzuführen ist, daß das Eiweiß, vor allem das Fleisch, das Cholesterin mehr in freiem Zustande als in gebundenem enthält, verhielt es sich hier anders. Es wurden beide Cholesterinkomponenten beträchtlich mehr durch die Galle kurz nach dem Wurf ausgeschieden. Dabei stieg die Anreicherung der Galle mit freiem Cholesterin derart rapid an, daß sich dieses um ein Bedeutendes mehr in der Galle nachweisen ließ als die Cholesterinester. Dieses Emporschnellen des freien Gallencholesterins und das weit weniger Vermehrtwerden der Cholesterinester ist wohl physiologisch so zu erklären, daß der Organismus die Fettsäuren zur Milchbereitung nach dem Wurf nötig hat und daher nicht mehr so viel Cholesterin durch diese Fettsäuren binden kann, sondern das freie Cholesterin durch die Leber in die Galle ausschüttet. Daher das so auffallende und auch wieder so sehr interessante äußerst schnelle Anwachsen der Ausscheidung des freien Cholesterins gerade durch die Galle. Unter physiologischen Verhältnissen entspricht die Ausscheidung durch die Leber dem Angebot von seiten des Blutes. Es kann jedoch zeitweise, wie bei der Gravidität, eine Retention im Blute erfolgen. Für die Retention können zwei Gründe in Frage kommen. In der Leber selbst kann die Ursache liegen, daß das Leberfilter plötzlich

unter uns noch nicht bekannten Einflüssen dicht und infolgedessen das Cholesterin im Blute aufgespeichert wird, weil ihm die Leberzelle jetzt den üblichen Abfluß verschließt. Es kann aber auch eine Umstimmung in der Konstitution der Lipoide selbst der Grund sein, daß die chemisch veränderten Verbindungen die unveränderte Leberzelle nicht mehr passieren können. Schon 2 Wochen nach dem Wurf war die Cholesterinausscheidung durch die Galle wieder die gewöhnliche mit dem Überwiegen der Cholesterinester über das freie Cholesterin.

Die Cholesterinwerte änderten sich durch den Wurf folgendermaßen:

Freies Cholesterin			Cholesterinester	
0,003 %	vor	dem Wurf	vor	0,016 %
0,304 „	nach		nach	0,178 „

Die höchsten Cholesterinwerte während der Gravidität lauteten:

Freies Cholesterin	Cholesterinester
0,049 %	0,413 %

Die Versuche über den Einfluß der Gravidität auf die Cholesterinausscheidung in der Galle führen mich zu dem Schluß:

Während der Gravidität findet bei der Hündin in der Galle eine stetig fortschreitende, langsame Verarmung des Gesamtcholesterins statt. Diese erreicht am Ende der Gravidität ihren Höhepunkt. Nach beendigter Gravidität, kurz nach dem Wurf, findet sich beim Hunde in der Galle eine rapide starke Anreicherung mit Cholesterin. Dieses besteht aber jetzt gegen sonst zumeist aus freiem Cholesterin. Das Anreichern der Galle mit freiem Cholesterin geht allmählich wieder zurück und das alte Verhältnis des Vorherrschens der Cholesterinester über das freie Cholesterin in der Galle ist wieder hergestellt.

Bei der Zusammenfassung der Untersuchungsresultate ergibt sich:

Eine Anreicherung der Galle mit Cholesterin erfolgt auf starke Nahrungszufuhr, Eiweißdiät und Fettkost. Bei beschränkter Nahrungsaufnahme, im Fieberzustand und in der Gravidität tritt eine Cholesterinverarmung der Galle ein. Nach beendigter Gravidität wird kurz nach dem Wurf die Galle rapid mit Cholesterin überschüttet. Die Hauptrolle hierbei spielt das freie Cholesterin. Dieses steigt in der Galle besonders beträchtlich bei Eiweißdiät und nach beendigter Gravidität infolge des Wurfes an, verringert sich aber ziemlich stark beim Fieber.

Was bereits Goodman beim Hunde und Bacmeister beim Menschen gefunden hatten, wird somit durch meine Versuche bestätigt: Die Nahrung hat entschieden einen Einfluß auf die Cholesterinausscheidung durch die Galle. Durch die von mir gefundene Tatsache, daß in der Hundegalle unter gewöhnlichen Bedingungen weit mehr Cholesterinester vorhanden sind als freies Cholesterin, ist es ja allerdings unmöglich, von vornherein alles beim Hunde Gefundene nun ohne weiteres auf den Menschen zu übertragen. Verhalten sich doch hier die beiden Cholesterinkomponenten in der Galle gerade umgekehrt. Die Menschengalle enthält mehr freies Cholesterin als gebundenes. Doch wird man wohl die Bedingungen des Schwankens des Gesamtcholesterins der Galle, wie ich sie bei der Hündin gefunden habe, ohne große Bedenken auf die Verhältnisse beim Menschen übertragen können.

Der Einfluß der Diät auf den Cholesteringehalt der Galle ist demnach gemäß meinen Untersuchungen geradezu offensichtlich. Auf starke Nahrungszufuhr hin, nach reiner Eiweißdiät und stärkerem Vertretensein von Eiweiß in der sonst gemischten Kost, ferner nach reichlicher Fettkost findet sich eine größere Ausscheidung von Cholesterin durch die Galle. Andererseits stößt man auf eine Cholesterinverarmung der Galle bei beschränkter Nahrungszufuhr und noch weit mehr im Fieberzustande und in der Gravidität. Ganz besondere Beachtung verdient die so intensive Ausschüttung von Cholesterin gleich nach beendigter Gravidität kurz nach der Geburt. Dieses Ergebnis gerade meiner Experimente stimmt ja ganz überein mit den Resultaten der Untersuchungen von Herrmann und Neumann. Nach diesen vollzieht sich während der Gravidität eine mit dieser fortschreitende Aufspeicherung von Cholesterin im Blute, die am Ende der Gravidität ihren Höhepunkt erreicht. Im gleichen Maße, wie sich das Blut jedoch mit Cholesterin anreichert, verarmt auch die Galle an dieser Substanz, wie ich jetzt zeigen konnte. Es erscheint überaus zweckdienlich, daß sich das Blut in der Gravidität mit Lipoiden stark anreichert, da doch jetzt der mütterliche Organismus eine mit der Gravidität immer größer werdende Aufgabe zu erfüllen hat. Und wie diese immer stärkere Anforderungen an den mütterlichen Organismus stellt, je mehr die Gravidität ihrem Ende zugeht, so steigert sich mit dieser auch progressiv die Lipämie und Hypercholesterinämie. Dieser Cholesteringehalt des Blutes sinkt aber kurz nach der Geburt im Wochenbett, besonders gegen Ende der 1. Woche ganz rapid, wie dies die Versuche von Herrmann und Neumann ergaben. Dabei

findet zur gleichen Zeit ganz parallel mit der Lipoidverarmung des Blutes eine Ausscheidung von Cholesterin durch Brustdrüse und auch etwas durch die Niere statt. Doch ist dies nur eine teilweise Ausscheidung, nicht alles im Blute aufgespeicherte Cholesterin verläßt in der Milch und auch im Urin den Organismus. Im Blut ist bereits anfangs der 2. Wochenbettswoche nach Herrmann und Neumann, Schlimpert und Huffmann der Cholesteringehalt wieder der gleiche wie bei der nichtgraviden Frau.

Nach meinen Experimenten wird aber sogleich nach beendigter Gravidität die Galle beim Hund mit Cholesterin, und zwar zumeist mit freiem Cholesterin, geradezu überschüttet. Die Cholesterinretention ist aufgehoben, die Leberzelle läßt das Cholesterin wieder reichlich, ja viel reichlicher beim Hunde durch, oder die Umstimmung in der Konstitution der Lipoide selbst ist wieder beseitigt, und in der Galle trifft man jetzt beim Hunde zumeist das freie Cholesterin an. Der Organismus hat offenbar infolge der Laktation keine freien Fettsäuren zur Bindung des Cholesterins mehr zur Verfügung, und daher wird die Galle mit dem freien Cholesterin ganz intensiv angereichert. Und diese Übersättigung der Galle mit dem freien Cholesterin ist eine ganz plötzliche und rapide.

Wenn eine Vermehrung des Cholesterins im Blute nachweisbar ist, so kann diese Anreicherung zwei Gründe haben. Entweder das vorhandene und mit der Nahrung neu eingeführte Cholesterin wird nicht mehr in der gewohnten Weise ausgeschieden, oder aber es wird im Körper Cholesterin neu gebildet, resp. aus vorhandenen Depots ausgeschüttet und in den Kreislauf gebracht. Die Hypercholesterinämie in der Gravidität wird man als einen Retentionsvorgang auffassen müssen, der zu einer Speicherung des Cholesterins in verschiedenen Depots im Körper führt.

Literatur.

Anitschkow, Über die Veränderungen der Kaninchenaorta bei experimenteller Cholesterinsteatose. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol. 56, H. 2. 1913.

Ders., Die pathologischen Veränderungen innerer Organe bei experimenteller Cholesterinesterverfettung. Deutsche med. Wochenschr. 16. 1913.

Ders., Über experimentell erzeugte Ablagerungen von Cholesterinestern und Anhäufungen von Xanthomzellen im subkutanen Bindegewebe des Kaninchens. Münchener med. Wochenschr. 46, 1913.

Anitschkow u. Chalatow, Über experimentelle Cholesterinsteatose und ihre Bedeutung für die Entstehung einiger pathologischer Prozesse. Zentralbl. f. allg. Pathol. u. pathol. Anat. 24, 1913.
Aoyama, Zur Frage der Cholelithiasis. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. zur allg. Pathol. 57, H. 1, 1913.
Apert, Péchery et Rouillard, Mesure de la cholestérinémie chez des diabétiques. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 72, 1912.
Aschoff, Zur Frage der Cholesterinbildung in der Gallenblase. Münchener med. Wochenschr. 38, 1906.
Ders., Über die Cholesterinesterverfettung. Münchener med. Wochenschr. 7, 1910.
Ders., Zur Cholesterinesterämie der Schwangern. Wiener klin. Wochenschr. 16, 1911.
Ders., Lehrbuch der pathologischen Anatomie, spezieller Teil. 2. Auflage, 1911.
Ders., Welche Bedeutung besitzen die Kombinationssteine für die Auffassung des Gallensteinleidens? Med. Klin. 1, 1912.
Ders., Wie entstehen die reinen Cholesterinsteine? Münchener med. Wochenschr. 32, 1913.
Aschoff u. Bacmeister, Die Cholelithiasis. 1909.
Autenrieth u. Funk, Über kolorimetrische Bestimmungsmethoden: Die Bestimmung des Gesamtcholesterins im Blut und in Organen. Münchener med. Wochenschr. 23, 1913.
Bacmeister, Bakteriologische Untersuchungen bei Cholelithiasis. Münchener med. Wochenschr. 38, 1907.
Ders., Der Ausfall des Cholesterins in der Galle und seine Bedeutung für die Pathogenese der Gallensteine. Münchener med. Wochenschr. 5, 6, 7, 1908.
Ders., Zur Genese der Gallensteine. Münchener med. Wochenschr. 17, 1908.
Ders., Die Bedeutung des radiären Cholesterinsteines für die entzündliche Gallensteinkrankheit. Münchener med. Wochenschr. 19, 1909.
Ders., Untersuchungen über Cholesterinausscheidung in menschlichen Gallen. Biochem. Zeitschr. 26, 1910.
Ders., Die Entstehung des Gallensteinleidens. Erg. d. inn. Med. u. Kinderheilk. 11, 1913.
Bacmeister u. Henes, Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei verschiedenen inneren Erkrankungen. Deutsche med. Wochenschr. 12, 1913.
Baron, Beiträge zur Pathologie der Cholelithiasis. Bruns Beitr. zur klin. Chirurg. 77, H. 2, 1912.
Beumer u. Bürger, Zur Lipoidchemie des Blutes. 1. Über die Verteilung von Cholesterin, Cholesterinestern und Lezithin im Serum. Berliner klin. Wochenschr. 3, 1913.
Dies., 2. Über Zusammensetzung der Stromata menschlicher Erythrocyten mit besonderer Berücksichtigung der Lipoide. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmak. 71, 1913.
Bittner, Über Schwangerschaftsveränderungen an der Leber und anderen Organen. Diss. Giessen 1913.
Chauffard, Pathogenie des rétinites albuminuriques. Sem. med. 32, 1912.
Ders., Les dissociations des états cholémiques. Pres. med. 21, 1913.
Chauffard, Laroche et Grigaut: Evolution de la cholestérinémie au cours de l'état gravidique et puerpéral. Arch. mens. d'obst. et de gynéc. 5, 1911.
Dies., De la teneur en cholestérine des capsules surrénales dans différents états pathologiques. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 72, 1912.
Defaye, Contribution à l'etude clinique de la cholestérinémie. Thèse pour le doct. en méd. Bordeaux 1912.
Dezani, Ricerche sulla genesi della cholesterina. Giorn. della r. accad. di med. di Torino. 76, H. 3 u. 4, 1913.
Flandin, Pathogénie de la lithiase biliaire. Arch. d. mal. de l'app. dig. 7, 1913.
Fränkel, Kirschbaum u. Linnert, Über Lipoide, Mitteilung 16: Über den Cholesteringehalt der einzelnen Gehirnabschnitte. Biochem. Zeitschr. 46, 1912.
Fraser u. Gardner, Ref. Biochem. Zentralbl. 10, 1910, 885.
Frugoni u. Marchetti, Beitrag zum Studium der diabetischen Lipoidämie. Berliner klin. Wochenschr. 41, 1908.

Goodman, Über den Einfluß der Nahrung auf die Ausscheidung von Gallensäuren und Cholesterin durch die Galle. Beitr. zur chem. Physiol. u. Pathol. 9, 1907.
Grigaut, Le cycle de la cholestérinémie, 1913.
Grigaut et Laroche, Sur l'origine de la cholestérine et la valeur de la théorie de Flint. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 73, 1912.
Henes, Untersuchungen über den Cholesteringehalt des menschlichen Blutes bei inneren Erkrankungen. Deutsches Arch. f. klin. Med. 111, H. 1/2, 1913.
Herrmann u. Neumann, Über die Lipoide der Gravidität und deren Ausscheidung nach vollendeter Schwangerschaft. Wiener klin. Wochenschr. 42, 1912.
Hofbauer, Zur Pathogenese der Cholelithiasis. Mitteil. a. d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg. 24, H. 3, 1912.
Hueck, Über experimentell erzeugte Veränderungen im Lipoidgehalt der Nebennierenrinde und ihre Beziehungen zum Cholesteringehalt des Blutes. Verhandl. d. deutsch. pathol. Gesellsch. 35, 1912.
Ders., Über Cholesterinämie und ihre Beziehung zur Nebennierenrinde. Münchener med. Wochenschr. 39, 1912.
Jankau, Über Cholesterin- und Kalkausscheidung in der Galle. Arch. f. exp. Pathol. u. Parmak. 39.
Kanders, Über den Cholesterin- und Cholesterinestergehalt des Blutes verschiedener Tiere. Biochem. Zeitschr. 55, H. 1/2, 1913.
Karwicka, Über das physikalische Verhalten und das physiologische Vorkommen der doppelbrechenden Lipoide. Ziegler's Beitr. zur pathol. Anat. u. allg. Pathol. 50, H. 3.
Kawamura, Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose) 1911.
Ders., Die Cholesterinesterverfettung (Cholesterinsteatose) der Kupffer'schen Sternzellen mit Bemerkungen über deren Verfettung bei Diabetes. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. 207, 1912.
Kehr, Welche Indikationen für die interne und chirurgische Therapie des Gallensteinleidens müssen wir auf Grund der Untersuchungen des Pathologen Aschoff aufstellen? Berliner klin. Wochenschr. 24, 1912.
Klemperer, Über diabetische Lipämie. Deutsche med. Wochenschr. 51, 1910.
Klemperer u. Umber, Zur Kenntnis der diabetischen Lipämie. Zeitschr. f. klin. Med. 65, 1908.
Klinkert, Onderzuschingen en beschouwingen omtrent de cholesterin-stofwisseling. Nederl. Tijdschr. v. Geneesk. 2, 1912.
Ders., Untersuchungen und Gedanken über den Cholesterinstoffwechsel. Berliner klin. Wochenschr. 18, 1913.
Kretz u. Helly, Die Störungen der Leber- und Pankreassekretion. Handb. d. Allg. Pathol. v. Krehl u. Marchand. 2. Bd. 2. Abteil. 1913.
Kunika, Die Entstehung der Gallensteine in ihrer klinischen Beziehung. Bruns Beitr. zur klin. Chirurg. 79, 1912.
Kusumoto, Über den Einfluß des Toluylendiamins auf den Cholesteringehalt der Fäces. Biochem. Zeitschr. 14, 1908.
Ders., Über den Cholesteringehalt der Hundefäces bei gewöhnlicher Ernährung und nach Fütterung von Cholesterin. Biochem. Zeitschr. 14, 1908.
Ders., Über den Gehalt der Hundefäces an Cholesterin und Koprosterin. Biochem. Zeitschr. 14, 1908.
Laméris, Experimenteele cholelithiasis. Nederl. Tijschr. v. Geneesk. 1, 1913.
Landau, Zur Entwicklung der Nebennierenrinde. Deutsche med. Wochenschr. 7, 1913.
Ders., Nebenniere und Fettstoffwechsel. Deutsche med. Wochenschr. 12, 1913.
Lemoine et Gérard, Variations du taux de la cholestérine par rapport à l'alimentation. Bull. et mém. de la soc. méd. d. hôp. d. Paris. 28, 1912.
Lichtwitz, Zur Genese der Gallensteine. Münchener med. Wochenschr. 12, 1908.
Ders., Über die Bedeutung der Kolloide für die Konkrementbildung und die Verkalkung. Deutsche med. Wochenschr. 15, 1910.
Lifschütz, Die Oxydationsprodukte des Cholesterins in den tierischen Organen. Biochem. Zeitschr. 52, 1913.
Lilienthal, Gastric symptoms in biliary disease. New-York med. jornal. 95, 1912.

Mauriac, Les effets de la saignée sur la cholestérinémie du lapin. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 73, 1912.
Mayer et Schaeffer, Dosage de la cholestérine par les méthodes de Kumagawa-Suto et de Windaus combinées. Cpt. rend. hebdom. des séanc. de la soc. de biol. 72, 1912.
Mc Nee, Zur Frage des Cholesteringehalts der Galle während der Schwangerschaft. Deutsche med. Wochenschr. 21, 1913.
Miyake, Statistische, klinische und chemische Studien zur Ätiologie der Gallensteine, mit besonderer Berücksichtigung der japanischen und deutschen Verhältnisse. Arch. f. klin. Chirurg. 101, H. 1, 1913.
Naunyn, Über Cholangitis. Deutsche med. Wochenschr. 44, 1911.
Nukada, Zur Kenntnis der tierischen Fette und des Petrolätherextraktes der Leber. Biochem. Zeitschr. 14, 1908.
Peirce, Der Gehalt der menschlichen Galle an Cholesterin und Cholesterinestern. Deutsches Arch. f. klin. Med. 106, 1912.
Pinkus u. Pick, Zur Struktur und Genese der symptomatischen Xanthome. Deutsche med. Wochenschr. 33, 1908.
Porges u. Neubauer, Physikalisch-chemische Untersuchungen über das Lezithin und Cholesterin. Biochem. Zeitschr. 7, 1908.
Pribram, Über den Cholesteringehalt des Blutes Gesunder und Kranker. Prager med. Wochenschr. 37, 1912.
Ders., Über die Bedeutung des Cholesterins für die innere Medizin. Münchener med. Wochenschr. 11, 1912.
Reicher, Chemisch-experimentelle Studien zur Kenntnis der Narkose. Zeitschr. f. klin. Med. 65, 1908.
Riedel, Der Gallenstein in keimfreier Gallenblase. Münchener med. Wochenschr. 1, 1912.
Roemer, Über den Lipoidgehalt und die Kobrahämolyse aktivierende Fähigkeit des Serums Schwangerer und Nichtschwangerer. Zeitschr. f. Geburtsh. und Gynäk. 71, 1912.
Rosenbloom, A quantitative chimical analysis of human bile. Jornal of biol. chem. 14, H. 3, 1913.
Rouzand et Cabanis, Variations de la Cholestériémie au cours de la vaccination anti-typhoique. Press. med. 21, 1913.
Schade, Beiträge zur Konkrementbildung I und II. Münchener med. Wochenschr. 1 u. 2, 1909 u. 14, 1911.
Scheel, Untersuchungen über Cholelithiasis: Ugeskrift for Läger, 48, 1911.
Schlimpert u. Huffmann, Cholesterinämie bei geburtshilflichen und gynäkologischen Fällen. Berliner klin. Wochenschr. 13, 1913.
Secchi, Sul contenuto di cholesterina nel siero di sangue in condizioni patologiche. Gaz. internaz. di med. chirurg. ig. 26, 1913.
Steinbiß, Über experimentelle alimentäre Atherosklerose. Virchow's Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. 212, 1913.
Troisier et Grigaut, Contribution à l'étude de l'origine endocrine de la cholestérine sanguine. L'hypercholestérinémie d'origine surrénale. Press. med. 20, 1912.
Wacker, Das Cholesterin und seine Begleitsubstanzen im menschlichen Depotfett beim Karzinom. Hoppe-Seyler's Zeitschr. f. physiol. Chem. 80, 1912.
Wacker u. Hueck, Chemische und morphologische Untersuchungen über die Bedeutung des Cholesterins im Organismns. Arch. f. exp. Pathol. und Pharmak. 71, 1913.
Dies., Über experimentelle Atherosklerose und Cholesterinämie. Münchener med. Wochenschr. 38, 1913.
Weltmann, Zur klinischen Bedeutung des Cholesterinnachweises im Blutserum. Wiener klin. Wochenschr. 26, 1913.
Weltmann u. Biach, Zur Frage der experimentellen Cholesteatose. Zeitschr. f. exp. Pathol. und Therap. 14, H. 2, 1913.
Widal, Weill et Laudat, La lipémie des brightiques; rapports de la rétinite des brightiques avec l'azotémie et la cholestérinémie. Sem. méd. 32, 1912.
Wiesel, Pathologie und Klinik der Gallensteinkrankheit. Wiener med. Wochenschr. 2 u. 3, 1912.

Lebenslauf.

Geboren am 7. Dezember 1888 zu Aachen besuchte ich das humanistische Kaiser-Karls-Gymnasium daselbst. Seit April 1909 widmete ich mich dem Studium der Medizin an den Universitäten Freiburg i. Br. und Straßburg.

G. Pätz'sche Buchdruckerei
LIPPERT & Co. G. m. b. H.,
::: Naumburg a. d. S. :::